

REVIEW ARTIKEL: PRONIOSOM SISTEM PENGHANTARAN OBAT TRANSDERMAL

ARTICLE REVIEW: PRONIOSOME TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Hilda Damayanti^{1*}, Zenith Putri Dewianti¹, Arini Aprilliani¹¹Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang*Corresponding Author Email : hildadamay99@gmail.comDOI: <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v6i2.138>

ABSTRAK

Sistem penghantaran obat transdermal proniosom dapat menjadi sistem penghantaran yang potensial yang dapat digunakan secara luas oleh beberapa zat aktif. Proniosom merupakan suatu vesikel yang dibuat dari surfaktan dalam bentuk serbuk kering ataupun liquid kristalin padat yang dapat menjebak senyawa obat yang polar maupun non polar. Keunggulan proniosom yaitu dapat mencegah ketidakstabilan fisik seperti sedimentasi, agitasi, fusi dan kebocoran, menghindari degradasi (hidrolisis dan oksidasi) dan dapat meningkatkan kecepatan menembus barrier kulit. Metode pembuatan Proniosom bentuk liquid kristalin dilakukan dengan metode co-aservatif dengan mencampurkan surfaktan, alkohol dan fase air. Review artikel ini menyajikan teknik preparasi proniosom beserta formula terbaik dari beberapa zat aktif diantaranya Ondansetron Hidroklorida, Simvastatin, Nisoldipine, Nipidipine, Levonorgestrel, Estradiol, Captopril dan Tenoxicam. Sistem penghantaran transdermal proniosom perlu terus dikembangkan sesuai dengan zat aktifnya. Sistem ini menjadi sebuah gerbang untuk penelitian di masa depan untuk pengobatan khususnya di Indonesia.

Kata Kunci: Proniosom, Sistem Penghantaran Transdermal

ABSTRACT

The proniosome transdermal drug delivery system can be a potential delivery system that can be widely used by several active substances. Proniosomes are vesicles made from surfactants in the form of dry powder or solid liquid crystalline that can entrap polar or non-polar active compounds. The advantage of proniosomes can prevent physical instability such as sedimentation, agitation, fusion and leakage, avoid degradation (hydrolysis and oxidase) and can increase the speed of penetrating the skin barrier. The method of making crystalline liquid Proniosome formed can be by the co-conservative method by mixing surfactants, alcohol and water phase. This review article presents proniosome preparation techniques and the best formulas of several active substances including Ondansetron Hydrochloride, Simvastatin, Nisoldipine, Nipidipine, Levonorgestrel, Estradiol, Captopril and Tenoxicam. The proniosome transdermal delivery system needs to be developed in accordance to the active substance. This system is a gateway for future research for therapeutics, especially in Indonesia.

Keywords: Proniosome, Transdermal Drug Delivery

PENDAHULUAN

Proniosom merupakan suatu vesikel yang dibuat dari surfaktan dalam bentuk serbuk kering ataupun liquid kristalin padat. Proniosom merupakan alternatif dari sistem karier yang dapat mengentrap senyawa obat yang polar maupun non polar (Hu dkk., 1999). Keuntungan dari Proniosom yaitu Surfaktan non ionik pada proniosom dapat berfungsi sebagai penetrasi enhancer dan membentuk proses difusi obat. Proniosom memiliki manfaat

yang besar dalam hal dosis, penyimpanan, distribusi dan transportasi, Mencegah ketidakstabilan fisik seperti sedimentasi, agitasi, fusi dan kebocoran, menghindari degradasi (hidrolisis dan oksidasi) dan dapat meningkatkan kecepatan menembus barrier kulit (Radha dkk., 2013).

Sistem penghantaran transdermal dipilih karena memiliki keunggulan seperti dapat

mengurangi frekuensi dosis, obat stabil dalam periode yang lama, peningkatan kepatuhan pasien, peningkatan konsentrasi obat plasma dan pengurangan dosis (Singh dkk., 2012). Sistem penghantaran obat transdermal proniosom dapat menjadi sistem penghantaran yang potensial yang dapat digunakan secara luas oleh beberapa zat aktif.

Metode Preparasi niosom berbeda-beda. Terdapat 3 metode diantaranya yaitu metode slurry yaitu Metode ini melibatkan persiapan pembuatan semi liquid di *rotary evaporator* dengan menggunakan larutan pembawa dan surfaktan. Pelarut organik dapat ditambahkan jika diperlukan untuk mendapatkan *slurry*/ semi liquid. *Slurry* dikeringkan dengan mengoleskan vakum untuk mendapatkan serbuk yang mengalir bebas dari proniosom. Serbuk harus disimpan pada suhu 4°C pada wadah tertutup. Kedua yaitu metode pemisahan fase Co-asevatif. Metode ini yang banyak digunakan untuk menyiapkan proniosom gel. Beratnya jumlah obat, lipid dan surfaktan diambil dalam beaker gelas diikuti dengan penambahan pelarut. Semuan Bahan dicampur dengan baik dan dihangatkan dengan waterbath pada suhu 60-70°C sampai campuran surfaktan larut sempurna. Selama proses perawatan harus dilakukan untuk mencegahnya kehilangan pelarut apapun karena penguapan. Akhirnya, Fasa berair ditambahkan ke campuran dan dipanaskan pada waterbath dan yang ketiga yaitu metode pelapisan semprotan, Proniosom disiapkan dengan penyemprotan surfaktan dalam pelarut organik ke bahan pembawa / pelapis diikuti dengan penguapan pelarut. Surfaktan membentuk film tipis pada pembawa dan penyebab hidrasi selanjutnya pembentukan multi-lamellar vesicular (MLV) (Yasam dkk., 2014).

Tujuan dari review artikel ini yaitu menyajikan teknik preparasi proniosom beserta formula terbaik dari beberapa zat aktif diantaranya Ondansetron Hidroklorida, Simvastatin, Nisoldipine, Nipedipine, Levonorgestrel, Estradiol, Captoprildan Tenoxicam.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Neraca analitik, Nano Particle Analyzer (Beckam Coulter), Sonikator Probe, pH Meter, Viscometer, Nanosep, dan alat gelas lainnya yang umum digunakan di laboratorium.

Bahan

Surfaktan (Span dan Tween), kolesterol, lesitin, alcohol, fase air, Zat aktif (Ondansetron Hidroklorida, Simvastatin, Nisoldipine, Nipedipine, levonorgestrel, Estradiol, Captoprildan Tenoxicam.) dan bahan-bahan kimia lainnya.

Preparasi Proniosom

Metode Co-asevatif

Secara umum preparasi proniosom yaitu dengan mencampurkan surfaktan (Span dan kolesterol), obat, alcohol/ etanol dan penambah penetrasi (jika ada) dicampur dan dipanaskan hingga 60-70°C selama 5 menit dalam bejana yang ditutup sampai menghasilkan liquid yang bening kemudian fase berair ditambahkan. Campuran tersebut dihangatkan hingga jernih kemudian pencampuran terus menerus pada suhu kamar sampai pembentukan proniosom gel (Vora dkk., 1998).

Penentuan efisiensi penjeratan

Efisiensi penjeratan proniosom ditentukan dengan pemisahan menggunakan metode sentrifugasi. Formula dihidrasi untuk mengembangkan menjadi niosom. Proniosom gel (1 g) dilarutkan dengan 10 ml air aquadest dengan bantuan pengadukan mekanik selama 30 menit. Kemudian disonikasi. Proniosom yang telah dihidrasi sengan aquadeion sebanyak 500 µl dimasukkan dalam tabung sentrifuga Nanosep dengan *cut off* 12.000 Dalton. Kemudian diletakkan dalam sentrifugasi. Setelah pemisahan pada bagian bawah tabung dilakukan pengukuran kadar niosom.

$$\% EE = \frac{\text{kadar obat awal } (\mu\text{g/ml}) - \text{kadar obat bebas } (\mu\text{g/ml})}{\text{kadar obat awal } (\mu\text{g/ml})} \times 100\%$$

Pengukuran viskositas

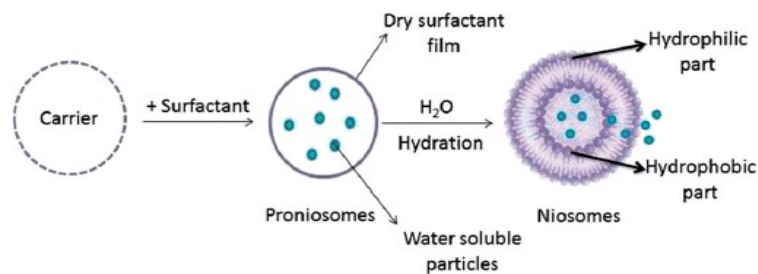
Pengukuran viskositas pada formulasi yang diuji ditentukan menggunakan DV III yang memutar viskometer Brookfield menggunakan spindle RV-3.

Analisis Ukuran Partikel

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas dari proniosom yang terbentuk ditentukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA)

HASIL DAN PEMBAHASAN

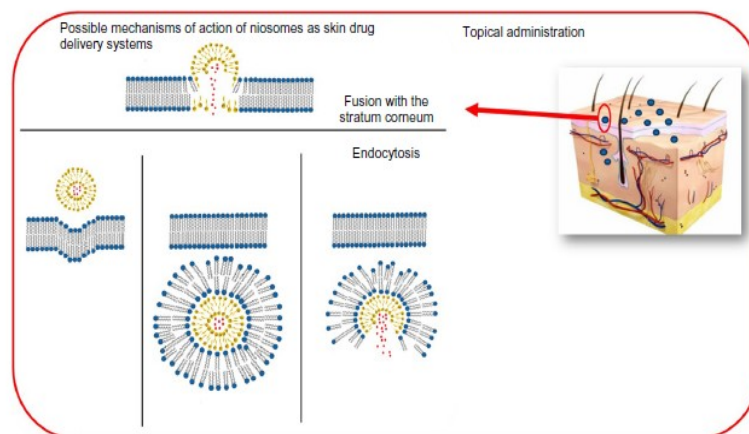
Proniosom merupakan bentuk sediaan yang menjanjikan untuk sistem pengantaran obat dibandingkan dengan liposom dan niosom karena memiliki stabilitas yang lebih tinggi karena dapat mencegah agregasi dan fusi. selain itu proniosom memiliki keuntungan dalam penyimpanan, dosis dan transportasi (Hu dkk., 1999). Proniosom merupakan struktur unilamellar dan multi lamellar yang mengandung campuran surfaktan non ionik dan kolesterol yang memberikan kestabilan secara fisik dan kimia. Niosom dapat meningkatkan waktu tinggal obat di stratum korneum dan epidermis (Abd dkk., 2016).



Gambar 1. Pembentukan Proniosom dan Niosom (Yasam dkk., 2014)

Proniosom merupakan sistem vesikuler niosom yang berbentuk padat yang terbentuk dari surfaktan dan kolesterol. Vesikel surfaktan digunakan dalam beberapa industri kosmetika sebagai penetrasi enhancer yang dapat menembus barrier sistem pengantaran obat

transdermal ((Muzzalupo & Tavano, 2015). Sistem pengantaran vesikel ini secara farmakologi dapat digunakan sebagai pengantaran obat antioksidan, anti kanker, anti inflamasi, anti mikroba, pengobatan Alzheimer, dll (Gannu dkk., 2011).



Gambar 2. Mekanisme Aksi proniosom sistem pengantaran proniosom ke kulit (Muzzalupo & Tavano, 2015)

Beberapa mekanisme aksi proniosom untuk penghantaran ke kulit (Uchegbu dan Vyas, 1998; Vora dkk., 1998; Touitou dkk., 1994; Schreier dan Bouwstra, 1994; Cevc, 2004 dan El Maghraby dkk., 2008) yaitu pertama adsorpsi dan fusi niosom ke permukaan kulit berdasarkan aktivitas termodinamik obat pada antarmuka, dengan kekuatan pendorong untuk permeasi obat lipofilik, kedua efek vesikel sebagai peningkat penetrasi untuk menembus barrier stratum korneum, serta niosom dapat melebur dengan membran sel dan bergabung dengan sitoplasma. Akhirnya, niosom ditelan oleh sel (endositosis) yang kemudian akan melepaskan zat aktif yang terjerat.

Sistem Penghantaran Obat Proniosom Transdermal dari beberapa zat aktif, antara lain :

1) Ondansetron

Penelitian yang dilakukan oleh Singh dkk. tahun 2012 dengan menggunakan metode teknis pemisahan co-aservatif yang meneliti konsentrasi surfaktan terbaik untuk zat aktif Ondansetron Hidroklorida. Prinsip metode co-aservatif adalah dimana 3 fase (surfaktan, alkohol dan fase air) tercampur yang kemudian akan membentuk proniosom gel kemudian secara spontan akan membentuk dispersi niosom yang stabil setelah di dilusi dengan fase air. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa rasio optimal lecithin : kolesterol (9:1) dengan Span 40 adalah formula terbaik untuk Ondansetron Hidroklorida yang menghasilkan ukuran vesikel yang kecil dan efisiensi enkapsulasi maksimal (Singh dkk., 2012).

2) Simvastatin

Simvastatin adalah agen penurun lipid yang digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia pada manusia dan hewan. Simvastatin memiliki bioavailabilitas yang rendah (5%) dan waktu paruh yang pendek (2 jam) (Carlucci dkk., 1992). Penelitian shaker dkk., tahun 2013 Memformulasi Proniosom Simvastatin rute transdermal untuk menghindari *first pass*

effect, pada formulanya membandingkan rasio surfaktan dan lesitin. Konsentrasi lesitin yang tinggi dapat menghasilkan jumlah obat yang terjerat lebih besar dan dapat mengurangi permeabilitas dari vesikel. Surfaktan yang dipilih yaitu kombinasi Span 60 dan tween 20. Surfaktan yang dipilih harus memiliki temperatur transisi yang tinggi, Span 60 dipilih karena memiliki HLB yang rendah sehingga dapat meningkatkan penjeratan obat simvastatin. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa rasio lesitin : Span 60 (6:4) menghasilkan nilai penjeratan tertinggi sebesar $89.61 \pm 0.88 \%$, sedangkan untuk distribusi ukuran partikel terkecil didapat dengan rasio lesitin : Tween 20 (1:9) yaitu $68.20 \pm 13.11 \text{ nm}$. Sehingga dari hasil penelitiannya didapat sebuah kesimpulan bahwa sistem pengiriman transdermal proniosomal dapat digunakan untuk obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air seperti simvastatin. Proniosom menjadi kandidat yang sangat menjanjikan dalam sistem penghantaran transdermal (Shaker dkk., 2013).

3) Nisoldipine

Pada penelitian El Maghraby dkk. tahun 2015 yang membuat proniosom sebagai peningkatan sistem penghantaran transdermal untuk zat aktif nisoldipine. Nisoldipine merupakan generasi kedua antagonis kalsium dihidropiridin dipilih didasarkan karena bioavailabilitas rendah dan memiliki ketersediaan hayati yang rendah ini disebabkan oleh *first pass* metabolisme. Pada penelitiannya menggunakan metode co-aservatif dengan perbandingan Surfaktan : alkohol (etanol) : fase air (5:5:4) dan surfaktan yang digunakan memiliki rasio span 60 : kolesterol (4,5 : 0,5) menghasilkan % penjeratan tertinggi yaitu $87.7 \pm 0.2 \%$.

4) Nipeditipine

Nipeditipine merupakan obat anti hipertensi dan anti angina *calcium channel blocker*. obat ini pada pemberian oral mengalami

first pass metabolisme pada saluran Gastro Intestinal sehingga rute transdermal dapat digunakan sebagai alternatif rute. Penelitian Yasam dkk. tahun 2014 memformulasikan proniosom dengan sistem penghantaran transdermal dengan zat aktif Nipedipine. Pada penelitiannya menggunakan surfaktan:alkohol: Fase air (5:5:4)menghasilkan ukuran partikel yang terkecil yaitu 226,6 nm dengan % penjeratan yang terbesar yaitu 82,50% dan menunjukkan stabilitas yang paling baik. Ukuran vesikel yang kecil disebabkan oleh sifat hidrofobik dari Span 40 yang juga dapat mengurangi energi bebas permukaan. Mengurangi konsentrasi fosfolipid atau meningkatkan kadar kolesterol membantu meningkatkan hidrofobik dan penurunan ukuran vesikel. Kemudian di fabrikasi dengan dibuat *patch* yang dipreparasi dengan menggunakan HPMC (Yasam dkk., 2014).

5) Levonorgestrel

Penelitian yang dilakukan oleh Vora dkk. tahun 1997 dengan menggunakan metode co-aservatif. dengan membandingkan rasion surfaktan dan kolesterol. surfaktan yang digunakan yaitu Span 40. Span 40 dipilih karena memiliki temperature transisi yang tinggi dan permeabilitas yang rendah. Rasio Span 40 : Telur posfatilidilkolin (Lesitin) : Kolesterol (4,5 : 4,5 : 1) dengan zat aktif levonorgestrel menghasilkan distribusi ukuran partikel yang terkecil dengan % penjeratan terbesar. Levonogestrel yang merupakan obat kontrasepsi dengan sistem penghantaran transdermal proniosom menghasilkan sistem penghantaran yang stabil.

6) Estradiol

Estradiol yang merupakan obat untuk kekurangan hormon yang memiliki sifat lipofilik (Balfour dan Heel, 1990). Pada penelitian Fang dkk. tahun 2000 membandingkan surfaktan yang digunakan untuk mendapat formulasi terbaik surfaktan yang digunakan yaitu surfakatan non ionik. Hasil penelitiannya menunjukkan Span 40

dan Span 60 menghasilkan penjeratan yang besar dan tween 60 yang menghasilkan ukuran vesikel terkecil.

7) Captopril

Captopril yang merupakan obat antihipertensi golongan ACE Inhibitor yang memiliki absorpsi yang rendah di Intestinal (Zhou dkk., 1998). Sehingga Pada penelitian Gupta dkk. tahun 2007 diformulasikan Proniosom transdermal dengan membandingkan surfaktan yang digunakan yaitu Span 20, Span 40, Span 60, Span 65 dan Span 80. Pada penelitiannya untuk zat proniosom dengan bahan aktif Captopril memiliki ukuran vesikel yang kecil, penjeratan yang besar dan pelepasan obat yang baik yaitu dengan mengkombinasikan surfaktan (Span) yang digunakan yaitu Span 20 dan Span 40, Span 20 dan Span 60, Span 20 dan Span 65, Span 40 dan Span 80, Span 60 dan Span 80 serta span 65 dan Span 80.

8) Tenoxicam

Tenoxicam merupakan obat anti inflamasi non steroid (Bird dkk.,1984) yang digunakan untuk pengobatan rheumatik, yang jika dengan rute oral terdapat efek samping yang mempengaruhi saluran gastrointestinal seperti nyeri epigastrium, mual, gangguan pencernaan, muntah dan ulserasi gastrointestinal (Gonzalez dkk., 1987). Sehingga dibuat Proniosom Transdermal untuk mengatasi efek samping tersebut, H.O.Ammar dkk. tahun 2010 meneliti bahwa formula proniosom dengan sistem penghantaran terbaik untuk bahan aktif Tenoxicam yaitu dipreparasi dengan Tween 80 : Kolesterol (9:1) yang memberikan penjeratan dan pelepasan obat paling baik.

Proniosom menjadi suatu sistem pemberian obat transdermal yang optimal dan menjanjikan yang tergantung pada komposisi bahan yang digunakan. Pemilihan komponen proniosom yang tepat dapat menghasilkan formulasi yang lebih baik. Sistem pengantaran

obat transdermal proniosom perlu terus di kembangkan sesuai dengan zat aktifnya. Sistem ini menjadi sebuah gerbang untuk penelitian di masa depan untuk pengobatan khususnya di Indonesia.

KESIMPULAN

Proniosom menjadi sistem penghantaran obat transdermal yang menjanjikan untuk zat aktif yang polar dan non polar juga untuk obat yang mengalami *first pass* metabolisme. Formula proniosom bentuk liquid kristalin padat dari zat aktif (Ondansetron Hidroklorida, Simvastatin, Nisoldipine, Nipidipine, levonorgestrel, Estradiol, Captopril dan Tenoxicam) dibentuk dari surfaktan non ionik (Span atau Tween), kolesterol, lesitin dan fase air. Parameter formula terbaik didapat dari ukuran partikel dan % penjeratan obat, pelepasan obat dan stabilitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd dkk. 2016. A Comparison of the Penetration and Permeation of Caffeine into and through Human Epidermis after Application in Various Vesicle Formulations. *Skin Pharmacol Physiol*, 29:24–30.
- Balfour, J.A., Heel, R.C. 1990. Transdermal Estradiol: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in The Treatment of Menopausal Complaints. *Drugs*, 40, 561–582.
- Bird, H.A., Hill, J., Lowe, J.R., Wright, V. 1984. A Double-Blind Comparison of Oxycam (Tilcotil, Mobiflex) at Two Doses Against Ibuprofen In Rheumatoid Arthritis. *Eur. J. Rheumatol Inflamm*, 7, 28–32.
- Carlucci G, Mazzeo P, Biordi L, Bologna M. 1992. Simultaneous Determination of Simvastatin and Its Hydroxy Acid Form In Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography With UV detection. *J Pharm Biomed Anal*, 10: 693-99.
- Cevc, G. 2004. Lipid Vesicles and Other Colloids as Drug Carriers On The Skin. *Adv Drug Deliv Rev*, 56:675–711.
- El Maghraby GM, Ahmed AA, Osman MA. 2015. Penetration Enhancers in Proniosomes as a New Strategy For Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Saudi Pharm J*, 23:67–74.
- El Maghraby GM, Barry BW, Williams AC. 2008. Liposomes and Skin: From Drug Delivery To Model Membranes. *Eur J Pharm Sci*, 34: 203–222.
- Gannu PK, Rajesh warrao P. 2011. Non Ionic Surfactant Vesicular Systems For Effective Drug Delivery an Overview. *Acta Pharmacol Sin*, 1: 208–219.
- González, J.P., Todd, P.A. 1987. Tenoxicam: a Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 34,289–310.
- Gupta, A., Prajapati, S. K., Balamurugan, M., Singh, M., & Bhatia, D. 2007. Design and Development of a Proniosomal Transdermal Drug Delivery System for Captopril. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research*, 6(2), 687-693.
- H.O. Ammar dkk. 2010. Proniosomes as a Carrier System for Transdermal Delivery of Oxycam. *International Journal of Pharmaceutics*, 405, 142–152.
- Hu dkk. 1999. Proniosomes: A Novel Drug Carrier Preparation. *Internastional Journal of Pharmaceutival*, 185 : 23-3
- Muzzalupo, R., & Tavano, L. 2015. *Niosomal Drug Delivery for Transdermal Targeting: Recent Advances*. Research and Reports in Transdermal Drug Delivery, 4, 23.
- Radha, G. V., Rani, T. S., & Sarvani, B. 2013. A Review on Proniosomal Drug Delivery System for Targeted Drug Action. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 4(2), 42.
- Schreier, H., Bouwstra, J. 1994. Liposomes and Niosomes as Topical Drug Carriers: Dermal and Transdermal Drug Delivery. *J. Control. Rel*, 30, 1–15.
- Shaker DS, Nasr M, Mostafa M. 2013. Bioavailability and Hypocholesterolemic Effect of Proniosomal Simvastatin For Transdermal Delivery. *International*

- Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5:344–351.
- Singh, S., Trivedi, S., & Jain, S. 2012. Design and Development of Proniosome Based Transdermal Delivery of Ondansetron Hydrochloride. *Int J PharmBiolRes*, 3(5), 191-201.
- Touitou, E., Juginger, H.E., Weiner, N.D., Nagai, T., Mezei, M. 1994. Liposomes as Carriers for Topical and Transdermal Delivery. *J. Pharm. Sci.* 83, 1189–1203.
- Uchegbu, I.F., Vyas, S.P. 1998. Non-ionic Surfactant Based Vesicles (Niosomes) In Drug Delivery. *Int. J. Pharm*, 172, 33–70.
- Vora, B., Khopade, A. J., & Jain, N. K. 1998. Proniosome Based Transdermal Delivery of Levonorgestrel for Effective Contraception. *Journal of controlled release*, 54(2), 149-165.
- Yasam VR, Jakki SL, Natarajan J, et al. 2014. Novel Vesicular Transdermal Delivery of Nifedipine—Preparation, Characterization and in Vitro/In-Vivo Evaluation. *Drug Deliv*, 9:1–12.
- Zhou XH, Li Wan PA. 1994. Stability and in-vitro absorption of captopril, enalapril and lisinopril across the rat intestine. *Biochem Pharmacol*, 47: 1121- 1126.